

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Đurđica Premec

**Utjecaj kozmetičkih proizvoda na okoliš i
zdravlje**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Đurđica Premec

**Utjecaj kozmetičkih proizvoda na okoliš i
zdravlje**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Školi narodnog zdravlja „Andrija Štampar“, na Katedri za zdravstvenu ekologiju i medicinu rada Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Ksenije Vitale i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

Mentor rada: prof.dr.sc. Ksenija Vitale

SADRŽAJ

SAŽETAK	
SUMMARY	
1. UVOD	1
2. PARABENI	4
2.1. Utjecaj parabena na zdravlje	6
2.2. Parabeni u okolišu	8
3. FTALATI	10
3.1. Utjecaj ftalata na zdravlje	10
3.2. Ftalati u okolišu	13
4. TRICLOSAN	14
4.1. Utjecaj triclosana na zdravlje	15
4.2. Triclosan u okolišu	17
5. FOTOPROTEKTIVNA SREDSTVA U KOZMETICI	19
5.1. Utjecaj fotoprotektivnih sredstava na zdravlje	21
5.2. Fotoprotektivna sredstva u okolišu	24
6. ALUMINIJ	25
6.1. Utjecaj aluminija na zdravlje	26
6.2. Aluminij u okolišu	27
7. PREPORUKE ZA KORIŠTENJE KOZMETIČKIH PROIZVODA	29
8. ZAKLJUČAK	30
9. ZAHVALE	33
10. LITERATURA	34
11. ŽIVOTOPIS	41

SAŽETAK

Utjecaj kozmetičkih proizvoda na okoliš i zdravlje, Đurđica Premec

Moderan stil života nedvojbeno uključuje upotrebu raznih kozmetičkih sredstava. Količina potrošenih kozmetičkih sredstava se razlikuje od zemlje do zemlje, ali je svugdje značajno veća nego prije pedeset godina i može se očekivati trend porasta iz godine u godinu. Bitno je da su kozmetički proizvodi sigurni za ljude i za okoliš. Velikim brojem istraživanja se pokušava pronaći i objasniti svaki mogući zdravstveni učinak na ljudski organizam, ali učinke na okoliš je mnogo teže objektivno ocijeniti zbog kompleksnosti cjelokupnog ekosustava. Raznim kozmetičkim sastojcima se često pripisuje učinak ksenoestrogena, ali čak i kada je potvrđen estrogenski učinak, nije potvrđeno da taj učinak pridonosi razvoju karcinoma ili drugih bolesti i poremećaja. Estrogenski učinak kozmetičkih sredstava je višestruko slabiji od učinka samog estrogena kako je dokazano na primjeru parabena, ftalata i triclosana. Ftalati pokazuju negativne učinke na muški i ženski reproduktivni sustav, ali nisu zasad povezani sa razvojem bolesti. Uz to su najčešće detektirani organski zagađivači okoliša. Nije dokazano da triclosan pridonosi razvoju rezistencije na antibiotike, ali je dokazano da su mnogi vodeni organizmi osjetljiviji na triclosan od ljudi. Fotoprotektivna sredstva su vrlo efikasna metoda zaštite kože od UV zračenja i ne utječu na koncentraciju vitamina D. Prisutnost aluminija u aksili nije rizični faktor za razvoj karcinoma dojke. Usprkos mnogim nedovoljno istraženim područjima i otvorenim pitanjima, kozmetička sredstva dostupna unutar Europske Unije može se smatrati sigurnima za ljude i okoliš.

Ključne riječi: parabeni, ftalati, triclosan, fotoprotektivna sredstva, aluminij

SUMMARY

Impact of cosmetic products on health and environment, Đurđica Premec

Modern lifestyle undoubtedly involves the use of various cosmetics. The amount varies depending on country, but everywhere is significantly higher than fifty years ago and we can expect an increasing trend from year to year. It is important that cosmetic products are safe for people and the environment. A large number of studies are trying to determine and understand any possible health effects on the human body but the effects on the environment are much more difficult to objectively assess giving the complexity of the entire ecosystem. Various cosmetic ingredients can act as xenoestrogens but confirmed estrogen activity doesn't mean that it contributes to the development of any estrogen-mediated endpoint. Estrogenic activities of cosmetics are many orders of magnitude lower than estrogen itself and that has been proven in the case of parabens, phthalates and triclosan. Phthalates have shown adverse effects on male and female reproductive system, but aren't connected with the development of the disease. In addition phthalates are the most frequently detected organic environmental pollutants. It hasn't been proven that triclosan contributes to the development of antibiotic resistance, but has been proven that many aquatic organisms are more sensitive to triclosan than humans. UV filters are a very efficient method of protecting the skin from UV radiation and do not affect the concentration of vitamin D. The presence of aluminum in the axilla is not a risk factor for developing breast cancer. Despite many unexplored areas and open issues, cosmetics available within the European Union can be considered safe for humans and the environment.

Key words: parabens, phthalates, triclosan, UV filters, aluminium

1. UVOD

Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti predmeta široke potrošnje definira kozmetičke proizvode kao svaku tvar ili smjesu koja je namijenjena dodiru s vanjskim dijelovima ljudskog tijela (koža, kosa i vlasište, nokti, usnice i vanjski spolni organi) ili sa zubima i sluznicom usne šupljine isključivo ili prvenstveno radi njihova čišćenja, parfimiranja, i/ili zaštite i održavanja u dobrom stanju, mijenjanja njihova izgleda ili korekcije tjelesnih mirisa (NN 125/2009).

Prema opsežnom izvješću o kozmetičkoj industriji koje je 2007. godine napravio Global Insight, Inc. za potrebe Europske Komisije, tržište kozmetičkih sredstava i proizvoda za osobnu higijenu u tadašnjih 27 zemalja Europske Unije iznosilo je 63.5 milijardi eura (Global insight, Inc. 2007).

Prvi zapisi o korištenju kozmetičkih sredstava sežu još iz drevnog Egipta, ali tek u modernom svijetu količina kozmetičkih sredstava koja se koristi na cijelom tijelu doseže visoke razine i postaje dio svakodnevnice za gotovo cjelokupno stanovništvo razvijenog svijeta. Masivna upotreba kozmetičkih sredstava sa sobom donosi potrebu za detaljnim i sveobuhvatnim istraživanjima svih dostupnih kozmetičkih sredstava kako bi se procijenila sigurnost pojedinih proizvoda. Kraj rizika za ljudsko zdravlje, ogromne količine sintetskih spojeva iz raznih kozmetičkih sredstava koje dopijevaju u okoliš predstavljaju ekološki rizik te je neophodno ispitati učinak njihove prisutnosti u okolišu. Ne treba zanemariti niti moguće dugoročne učinke.

Prije su testiranja na životinjama bila dozvoljena pa su zadovoljavajući rezultati tih istraživanja mogli poslužiti kao dobra naznaka da će i ljudi učinak biti sličan. Međutim, najnovija zakonska regulativa za Europsku Uniju napokon zabranjuje na tržištu kozmetičke proizvode koji sadrže sastojke ili kombinacije sastojaka koji su

testirani na životinjama nakon 2013. godine. Još je teže i izazovnije doći do konačnih zaključaka o dugoročnom utjecaju kozmetičkih proizvoda na zdravlje ili o njihovom učinku na okoliš. Sama prisutnost pojedinih sastojaka kozmetičkih sredstava ne znači da postoji i njihov negativan učinak na okoliš, ali se, sukladno rastu stanovništva i upotrebe kozmetičkih sredstava, očekuje sve izraženija prisutnost sastojaka kozmetičkih sredstava u okolišu. Dokazivanje negativnog učinka zahtjeva uzimanje u obzir i svih drugih varijabli koje bi mogle utjecati na ishod što je vrlo teško kontrolirati u prirodnom okruženju.

Kozmetička industrija se temelji na inovativnosti pa je lako zamisliti da velik broj novootkrivenih i novosintetiziranih spojeva nije uvijek dostatno ispitan u vidu njihovog dugoročnog utjecaja na ljudsko zdravlje i okoliš. Iznimno veliki proizvodni pogoni i velik broj kemijskih sirovina koji se koriste u proizvodnji samih kozmetičkih sredstava te proizvodnja raznovrsnih pakiranja za iste jasno daju do znanja da kozmetička industrija sa sobom donosi čitav niz ekoloških rizika i opasnosti.

Gotovo svako ispitivanje sigurnosti pojedine komponente kozmetičkog proizvoda počinje in vitro istraživanjem. In vitro istraživanja neovisno o svojoj brojnosti i sveobuhvatnosti prema međunarodnom konsenzusu ne mogu poslužiti kao temelj za donošenje konačne odluke za procjenu rizičnosti pojedinog sastojka kozmetičkih sredstava, ali svakako služe kao usmjerenje za buduća in vivo istraživanja na temelju kojih se mogu donijeti konačni stavovi.

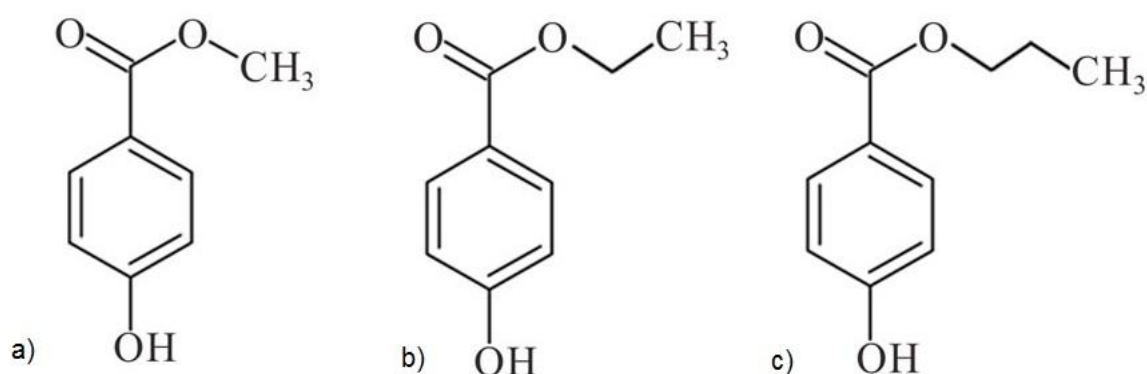
U aspektu sigurnosti upotrebe kozmetičkih proizvoda dosta zabrinutosti proizlazi iz činjenice da neki od sastojaka kozmetičkih proizvoda u organizmu djeluju kao ksenoestrogeni. To su spojevi koji u organizmu oponašaju djelovanje estrogena. Aktivnost ksenoestrogena uključuje kompeticiju sa estrogenom pri vezanju za estrogenske receptore što može imati utjecaja na pubertet, reproduktivno zdravlje i

trudnoću. Osim toga, istražuje se povezanost ksenoestrogena sa razvojem karcinoma ovisnih o estrogenu (Dinwiddie et al. 2014).

U ovom radu ću analizirati dostupne podatke o nekim od najčešćih sastojaka kozmetičkih proizvoda, a to su parabeni, ftalati, triclosan, fotoprotektivna sredstva i aluminij. Uz te se sastojke, kao i uz mnoge druge, unatoč brojnim istraživanjima, još uvijek vežu neka otvorena pitanja glede učinka na ljudski organizam i cjelokupni okoliš. Uzevši u obzir rast stanovništva i moderan stil života, za očekivati je da će upotreba kozmetičkih sredstava rasti iz godine u godinu čime objektivna analiza potencijalnog zdravstvenog i ekološkog učinka postaje neophodna.

2. PARABENI

Parabeni su najčešće korišteni konzervansi u kozmetičkoj i farmaceutskoj industriji. Nalaze se u sapunima, losionima za tijelo, šamponima, regeneritorima, kremama za lice, raznim sredstvima za čišćenje lica, dekorativnoj kozmetici, proizvodima za stiliziranje kose, pastama za zube i fotoprotektivnim sredstvima, a glavna funkcija im je spriječiti i usporiti mikrobiološku kontaminaciju navedenih pripravaka. Oni su skupina alkilnih estera para-hidroksibenzojeve kiseline. Prvi puta su predstavljani tridesetih godina dvadesetog stoljeća. U upotrebi su najčešće metilparaben, etilparaben, propilparaben, butilparaben i benzilparaben (slika 1).



Slika 1. Kemijska struktura a) metilparabena, b) etilparabena i c) propilparabena

Popularni su jer su jeftini, bez boje i mirisa, djelotvorni su u širokom rasponu pH i posjeduju široko antimikrobno djelovanje. Razlike u kemijskim supstitucijama na para poziciji benzenskog prstena pojedinih parabena su odgovorne za razlike u njihovoj topljivosti i spektru antimikrobnog djelovanja. Što je alkilni lanac duži, paraben je topljiviji u mastima i lakše i brže prodire u epidermis. Njihova antimikrobna

djelotvornost također ovisi o duljini postraničnog lanca; što je postranični lanac duži, to su djelotvorniji protiv raznih mikroba. Kao rezultat toga, najčešće se kombiniraju da bi se postigla što veća djelotvornost. Djelotvorniji su protiv gljivica nego protiv bakterija, a najmanje su djelotvorni protiv skupine *Pseudomonasa*. Prosječna dnevna izloženost parabenima u Sjedinjenim Američkim Državama iznosi otprilike 76mg odnosno 1.3 mg/kg/dan za osobu težine 70kg. Na kozmetička sredstva i proizvode za osobnu higijenu otpada 50mg, na lijekove i razne dodatke prehrani 25mg i na hranu 1mg. Parabene nanese na kožu djelomično metaboliziraju četiri karboksil esteraze koje se nalaze u koži i potkožnom masnom tkivu. Spomenute esteraze hidroliziraju parabene do para-hidroksibenzojeve kiseline i postraničnih lanaca. Karboksil esteraza iz potkožnog masnog tkiva je djelotvornija prema parabenima s kratkim postraničnim lancima, dok je esteraza iz keratinocita djelotvornija prema parabenima s dugim postraničnim lancima (Cashman i Warshaw 2005).

Često se spominje upotreba "prirodnih" konzervansa umjesto parabena kao na primjer ekstrakta koštica grožđa. Upotreba tog ekstrakta je nesigurna jer inhibira enzim CYP3A4 koji ima bitnu ulogu u metabolizmu lijekova. Ostali prirodni konzervansi su timol, ekstrakt ružmarina, cinamaldehyd, alil isotiocijanat, limunska kiselina i askorbinska kiselina. U in vitro istraživanjima su pokazali da inhibiraju rast mikroorganizama, ali nekoliko studija provedenih na prehrambenim proizvodima su dale dvosmislene rezultate. Zbog svega navedenog, potrebna su daljnja istraživanja o njihovoj učinkovitosti, sigurnosti i potencijalnoj toksičnosti prije nego započne njihova široka primjena (Kirchhof i De Gannes 2013).

Istraživanja provedena na ljudima i životinjama nisu dokazala da postoji ikakav akutni toksični učinak parabena neovisno o načinu primjene i unosa u organizam.

2.1. Utjecaj parabena na zdravlje

Mnogo razloga za zabrinutost je uzrokovalo saznanje iz 1998. godine da parabeni posjeduju estrogensku aktivnost i da mogu utjecati na razvoj karcinoma dojke. Parabeni se vežu na ljudske estrogenske receptore, ali afinitetima koji su čak i do milijun puta slabiji od afiniteta estradiola. Butilparaben i propilparaben pokazuju višu estrogensku aktivnost (Kirchhof i De Gannes 2013). Istraživanje Darbrea i Harveyja iz 2014. godine o učinku parabena na razvoj karcinoma dojke kroz šest znanstveno prvaćenih molekularnih osnova karcinoma koje su ranije definirali Hanahan i Weinberg (podržavanje proliferativnog signaliziranja, izbjegavanje supresora rasta, odupiranje staničnoj smrti, omogućavanje replikativne besmrtnosti, indukcija aberatne angiogeneze, aktiviranje invazije i metastaza) dokazalo je da parabeni ostvaruju učinke četiri molekularna mehanizma za razvoj karcinoma (Darbre i Harvey 2014):

- mogu stimulirati rast stanica karcinoma dojke u koncentracijama koje su izmjerene u dojci
- inhibiraju supresiju rasta tumorskih stanica uzrokovanu hidroksitamoksifenom
- ovisno o dozi mogu djelovati na izbjegavanje apoptoze
- u slučaju izloženosti dulje od dvadeset tjedana mogu povećati migraciju i invazivnost stanica karcinoma dojke

Gotovo sva druga istraživanja i analize o povezanosti parabena s karcinomom dojke su zaključka da čak i uz uzimanje u obzir najviših mogućih doza dnevne izloženosti parabenima i njihovog afiniteta za vezanje na hormonske receptore u usporedbi sa afinitetom estrogena ostaje biološki malo vjerojatno da bi parabeni

mogli povećati rizik za nastanak bilo kojih bolesti koje se dovode u vezu s estrogenskom aktivnošću (Golden et al. 2005) i da je učinak parabena na povećanje rasta stanica karcinoma dojke u in vitro istraživanjima četiri reda veličine manji od istog učinka estrogena (Final amended report 2008).

Drugo veliko područje istraživanja učinaka parabena na ljudsko zdravlje odnosi se na muški reproduktivni sustav, a tu su rezultati oprečni. In vitro istraživanja su pokazala da ljudski spermiji nisu sposobni za život u okolišu gdje je koncentracija metilparabena 6mg/ml, etilparabena 8mg/ml, propilparabena 3mg/ml ili butilparabena 1mg/ml, ali in vivo istraživanja na miševima nisu potvrdila ovaj rezultat(Final amended report 2008). Istraživanja na muškarcima sa smanjenim brojem spermija i smanjenom pokretljivošću spermija mjerenjem razina parabena u urinu nisu uspjela dokazati povezanost smanjenog broja spermija i njihove pokretljivosti sa razinama parabena u urinu (Kirchhof i De Gannes 2013).

Parabeni na normalnu neoštećenu kožu gotovo da i nemaju iritacijski ili alergijski učinak u koncentracijama u kojima su prisutni u kozmetičkim sredstvima. Postoje zapisi o reakcijama osjetljivosti na parabene, ali se one većinom javljaju kod izlaganja oštećene kože parabenima. Čak i slučajevima kroničnog dermatitisa, reakcije preosjetljivosti se javljaju u svega 4% slučajeva. Često ljudi koji ne podnose parabene u lijekovima mogu bez ikakvih poteškoća koristiti kozmetička sredstva koja sadrže parabene (Final amended report 2008).

Parabeni su u upotrebi više od 80 godina i spadaju u najsigurnije i najbolje podnošene konzervanse. Prema odredbi Europske Komisije u pogledu uporabe parabena kao konzervansa u kozmetičkim proizvodima najveća dopuštena

koncentracija je 0,4 % za pojedini paraben i 0,8 % za smjesu parabena (Znanstveni odbor za sigurnost potrošača 2010).

2.2. Parabeni u okolišu

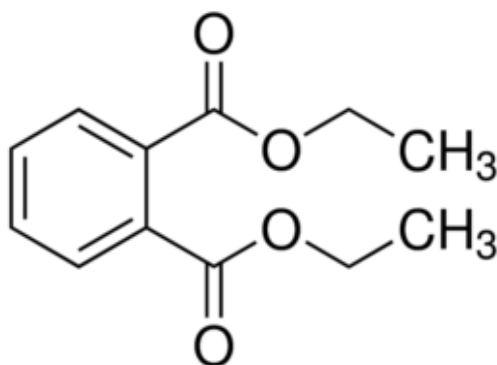
Parabeni su pronađeni u urbanim vodotocima u koje se ulijevaju obrađene i neobrađene vode iz postrojenja za čišćenje voda. Posljedično tome, parabeni su često pronađeni i u rijekama i izvorima pitke vode. Izolacija parabena sa poljoprivrednih površina se dovodi u vezu sa upotrebom umjetnih gnojiva. Parabeni su pronađeni i u kućnoj prašini. Parabeni koji su u komercijalnoj upotrebi su sintetskog podrijetla, ali u prirodi postoje razne biljke (npr. borovnica, mrkva, maslina, jagoda) i mikroorganizmi (bakterije morske vode iz roda *Microbulbifer*) koji proizvode parabene (većinom metilparaben). Ukupna koncentracija parabena u okolišu je niska; u vodi 7 ng/L, u tlu 0.5-8 ng/g dok je u kućnoj prašini koncentracija i do 2400 ng/g.

Prve analize prisutnosti parabena u vodama su napravljene tek 1996. godine. Usprkos postupcima eliminacije koji vrlo dobro uklanjaju parabene iz vode ipak ih pronalazimo u vodi u niskoj koncentraciji. Unatoč svojoj biorazgradivosti, ostaju sveprisutni u površinskim vodama zbog kontinuirane upotrebe raznih proizvoda koji sadrže parabene čime se neprekidno nanovo uvode u okoliš. Najprisutniji su metilparaben i propilparaben kao izravan odraz najčešće korištenih parabena. Parabeni u vodi reagiraju sa slobodnim klorom stvarajući klorirane parabene koji su dosad pronađeni u otpadnim vodama, plivačkim bazenima i rijekama, ali ne i u vodi za piće. Klorirani produkti parabena su mnogu stabilniji i otporniji od čistih parabena i potrebna su daljna istraživanja njihove moguće toksičnosti (Haman et al. 2015). Li i suradnici su zaključili da izloženost parabenima i njihovim kloriranim produktima u

plivačkim bazenima ima neznatan utjecaj na čovjeka, ali da bi izloženost djece mogla predstavljati zdravstveni rizik (Li et al. 2015).

3. FTALATI

Ftalati su esteri ftalatne kiseline i alifatskih alkohola, a njihova kemijska struktura je prikazana na slici 2. To su hlapljive tekućine koje se dodaju plastici polimera za povećanje njihove mobilnosti. Primjena im je vrlo široka i nalaze se u igračkama, vinilnim podovima, deterdžentima, uljima za podmazivanje, farmaceutskim pripravcima, mnogim kozmetičkim proizvodima (lakovi za nokte, lakovi za kosu, losioni poslije brijanja) i proizvodima za osobnu higijenu (sapuni, šamponi, parfemi). Većina ftalata se koristi u proizvodima od vinil klorida. Najčešće upotrebljavan je dietilheksilftalat, a u kozmetici se danas upotrebljava samo dietilftalat (Food and drugs administration <http://www.fda.gov/Cosmetics/ProductsIngredients/Ingredients/ucm128250.htm#pht>).



Slika 2. Kemijska struktura ftalata

3.1. Utjecaj ftalata na zdravlje

Procijenjena izloženost dietilftalatu kroz upotrebu kozmetičkih proizvoda iznosi 0.73mg/kg/dan što u usporedbi sa prihvatljivom industrijskom izloženosti (5 mg/m³) u

zraku), izloženosti putem vode (350mg/l) i oralnog unosa (0.75mg/g/dan) indicira da ne postoji značajan toksični učinak dietilftalata upotrebljenog u uobičajenim koncentracijama u parfemima i kozmetičkim proizvodima (Api 2001). Važnost izloženosti čovjeka ftalatima je teško procijeniti jer je većina istraživanja o učinku ftalata provedena na životinjama uz prilično visoke doze izloženosti. Zbog njihove sveprisutnosti, teško je definirati točan izvor ftalata koji bi bio odgovoran za potencijalni negativni učinak (Hubinger i Harvey, 2006). Upotreba kozmetičkih proizvoda koji se koriste često, ali se ispiru kao što su sapuni, šamponi i regeneratori rezultira minimalnom ili nepostojećom apsorpcijom ftalata kroz kožu. Kod proizvoda koji se ne ispiru, ukupna apsorpcija ftalata ovisi o veličini površine na koju je proizvod nanešen i učestalosti nanošenja, ali i dalje ostaje minimalna (Hubinger 2010). Trenutno dostupni podaci o toksičnom učinku ftalata na ljude nisu dovoljni za donošenje konačne procjene o učinku ftalata na ljudski reproduktivni sustav, s time da je mnogo bolje istražen utjecaj na muški nego na ženski reproduktivni sustav. Dokazano je da topikalna primjena kreme koja sadrži 2% ftalata u količini 2 mg/cm² na kožu cijelog tijela nema nikakve kratkotrajne učinke na razine spolnih hormona u mladih muškaraca (Janjua et al. 2007). Istraživanje o posljedicama izloženosti fetusa dietilheksilftalatu u prvom trimestru trudnoće je pokazalo da veća izloženost rezultira smanjenom anogenitalnom udaljenošću što može rezultirati posljedicama u zreloj dobi jer se anogenitalna udaljenost može smatrati jednim od pokazatelja plodnosti u muškaraca (Swan et al. 2015). Ftalati se obično pojavljuju kao smjese, a većina istraživanja donosi saznanja o toksičnosti prilikom izloženosti samo pojedinom ftalatu (Lyche et al. 2009). Iako je hrana najveći izvor ftalata, treba uzeti u obzir i moguće razlike izloženosti ftalata putem kozmetičkih sredstava među spolovima jer su žene u pravilu veći potrošači takvih proizvoda. Sukladno tome, kod žena su evidentirane više

koncentracije metabolita ftalata nego kod muškaraca, a to se dovodi u vezu s različitim komplikacijama u trudnoći kao što su anemija, toksemija i preeklampsija. Profesionalna izloženost visokim koncentracijama ftalata kod žena je povezana sa smanjenim stopama trudnoće i višim stopama pobačaja. Točan mehanizam djelovanja ftalata u tim poremećajima ostaje nepoznat. Osim toga, ftalati mogu narušiti funkciju jajnika induciranjem folikularne atrezije, zaustavljanjem razvoja folikula, ubrzavanjem razvoja primordijalnih folikula, utjecajem na proces luteinizacije i ovarijske steroidogeneze (Hannon i Flaws 2015). Od učinaka na druge organske sustave spominje se izraziti aterogeni učinak dietilftalata putem oksidacije, agregacije i degradacije lipoproteinskih HDL čestica (Kim et al. 2015). Temeljem istraživanja provedenih na miševima i štakorima određena je razina izloženosti ispod koje neće nastati štetni učinak odnosno granična doza za ftalate u prehrani od 0,2% ili 150 mg/kg/dan.

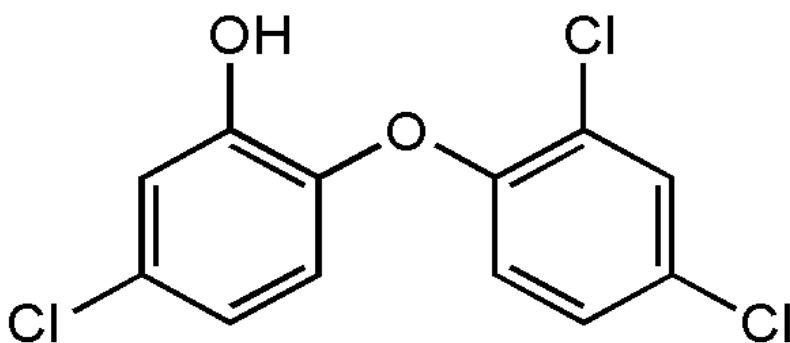
Znanstveni odbor za predmete široke potrošnje je kao nadležno tijelo Europske Komisije 2002.godine proveo opsežnu analizu svih dostupnih podataka i istraživanja o učinku dietilftalata uzimajući u obzir sve moguće načine unosa u organizam i donio zaključak kako je primjena dietilftalata u kozmetičkim sredstvima u trenutno uobičajenim koncentracijama sigurna i kako nisu potrebne nikakve zabrane ili upozorenja glede trenutnih načina upotrebe dietilftalata u kozmetičkim sredstvima (Znanstveni odbor za predmete široke potrošnje, 2007). Prema postojećim propisima za deklariranje kemijskog sastava kozmetičkih proizvoda, nije potrebno navoditi točne sastojke parfema, a obzirom da su ftalati česti sastojci upravo parfema može se dogoditi da ftalati uopće ne budu navedeni kao sastojak pojedinog kozmetičkog proizvoda pa je zato moguće da nekada niti ne znamo da kozmetička sredstva koja koristimo sadrže ftalate.

3.2. Ftalati u okolišu

Zbog svoje široke i rasprostranjene uporabe, ftalati su sveprisutni u okolišu diljem svijeta. Prisutni su i u zraku u zatvorenim prostorijama jer se otpuštaju sa plastike i raznih uporabnih predmeta. To su kemikalije s kojima su ljudi najčešće u kontaktu i to svakodnevno. Uzevši u obzir razne načine izloženosti; putem hrane, vode, tla, inhalacijom i putem kože, dnevni unos svih ftalata može biti i do 70 µg/kg/dan (Net et al. 2015). Ftalati su najčešće detektirani organski zagađivači okoliša. Urbanizacija je dovela do povećanog otpuštanja ftalata u atmosferu i vodeni okoliš, a upotreba raznih plastika u agrokulturi je pogoršala onečišćenje tla u ruralnim područjima. Kanalizacijske otpadne vode su također još jedan značajan izvor ftalata u okolišu (Hannon i Flaws 2015). Ftalati u vodama se najbolje mogu odstraniti kombinacijom procesa za pročišćavanje voda (Gao i Wen 2016). Osim u otpadnim vodama, ftalate nalazimo i u površinskim vodama, slatkima i slanima, a posljedično tome nalazimo ih i u ribama. Relativno su stabilni u okolišu pa se zadržavaju duže vremena. Ftalati u zraku i tlu se sporo razgrađuju za razliku od ftalata u vodi kojima je poluvijek života dva do tri tjedna (Hannon i Flaws 2015).

4. TRICLOSAN

Triclosan je antibakterijsko sredstvo koje se nalazi u mnogim komercijalno dostupnim proizvodima. Kemijska struktura triclosana je prikazana na slici 3. U slučaju kozmetičkih sredstava, nalazimo ga u deodorantima, antibakterijskim sapunima, pastama za zube, vodicama za ispiranje usta, šamponima, dekorativnoj kozmetici. Osim toga, nalazi se i u sredstvima za čišćenje, raznim tkaninama i mnoštvu predmeta od plastike.



Slika 3. Kemijska struktura triclosana

Koristi se zbog svoje antimikrobne aktivnosti i pokazuje visoku aktivnost prema Gram pozitivnim bakterijama, dok mu se aktivnost prema kvascima i Gram negativnim bakterijama može povećati manjim izmjenama u strukturi, a također je aktivan i protiv *Toxoplasme Gondii* i *Plasmodium Falciparuma*. In vitro istraživanja su pokazala da je učinak triclosana u nižim koncentracijama većinom bakteriostatski, a baktericidan u višim koncentracijama.

Prvi puta je predstavljen šezdesetih godina prošlog stoljeća pod pretpostavkom da djelovanje ostvaruje narušavanjem membrana bakterijskih stanica. Danas je poznato da učinak ostvaruje inhibicijom enzima u metabolizmu sinteze masnih kiselina u bakterijskim stanicama.

Moguću rezistenciju na triclosan bakterije ostvaruju ekspresijom pumpi koje izbacuju triclosan iz stanice, proizvodnjom enzima za sintezu masnih kiselina sa vrlo niskim afinitetom za triclosan i ekspresijom enzima koji aktivno razgrađuju triclosan (Welsch i Gillock 2011).

4.1. Utjecaj triclosana na zdravlje

Dosad provedena ispitivanja sistemne toksičnosti na sisavcima pokazuju da triclosan nije akutno toksičan, mutagen i karcinogen. Analiza prodiranja triclosana u ljudski organizam je pokazala da se triclosan može pronaći u majčinom mlijeku, urinu i plazmi (Dann i Hontela 2010).

Istraživanje o apsorpciji triclosana nakon dermalne primjene kreme sa 2% udjela triclosana je na temelju razina metabolita triclosana u urinu pokazalo da je apsorpcija triclosana nakon dermalne primjene otprilike 890 puta manje od razine ispod koje se ne očekuje štetni učinak i iznosi $5.9\% \pm 2.1\%$ od doze (medijan \pm standardna devijacija) čime se triclosan može smatrati sigurnim za upotrebu u hidrofobnim kremama (Queckenberg et al. 2009). Istraživanje o bukalnoj apsorpciji triclosana nakon primjene vodice za ispiranje usta sa 0.03% triclosana je pokazalo da se apsorbiralo svega 7.33% od primijenjene doze (Lin 2000).

Triclosan se često koristi kao antibakterijska komponenta u antibakterijskim sapunima. Istraživanje o mogućim prednostima uporabe antibakterijskog sapuna u usporedbi sa običnim sapunom je pokazalo da nema nikakvih dokaza da antibakterijski sapun pridonosi smanjenju broja bakterija ili infektivnih simptoma u zdravih ljudi (Larson et al. 2004).

Također je dokazano da jednogodišnja upotreba antibakterijskih sredstava za čišćenje i proizvoda za osobnu higijenu u kućanstvu ne doprinosi i ne utječe na pojavu rezistentnih bakterija na rukama ukućana koji koriste takve proizvode (Aiello et al. 2005).

Zabrinutost oko upotrebe triclosana ima uporište u nekim istraživanjima koja spominju da bi triclosan mogao djelovati kao ksenoestrogen. Potencijalna estrogenska aktivnost triclosana je ispitivana na kulturama tumorskih stanica karcinoma jajnika sa pozitivnim estrogenskim receptorima i stanicama karcinom dojke. Rezultati su pokazali da izloženost tumorskih stanica triclosanu može inducirati proliferaciju, ali također i inhibirati proliferaciju u prisutnosti estradiola (Dinwiddie et al. 2014).

Kao i mnoge druge antimikrobne supstance, i triclosan se dovodi u vezu s mogućim poticanjem razvoja rezistencije na antibiotike. Razmatrajući dosad objavljena istraživanja o povezanosti upotrebe triclosana i rezistencije na antibiotike nemoguće je doći do konačnog odgovora. Zabrinutost oko moguće povezanosti leži u činjenici da su mehanizam i ciljna struktura djelovanja triclosana vrlo slični onima kod nekih antibiotika, na primjer izoniazida koji se koristi u liječenju tuberkuloze. Neka od laboratorijskih istraživanja upućuju na povezanost triclosana i rezistencije na

antibiotike, ali ti rezultati još nisu potvrđeni sveobuhvatnim istraživanjima u realnom okolišu (Dhillon et al. 2015).

Prema službenom stavu Europske Komisije upotreba triclosana u maksimalnoj dopuštenoj koncentraciji od 0,3% u pastama za zube, sapunima za ruke i tijelo, gelovima za tuširanje, deodorantima, puderima za lice i korektorima za lice sigurna je za korisnike. Upotreba triclosana u koncentraciji 0,3% u kozmetičkim proizvodima koji ostaju na tijelu (na primjer losionima za tijelo) nije sigurna zbog moguće izloženosti prevelikim količinama (Znanstveni odbor za predmete široke potrošnje 2009).

4.2. Triclosan u okolišu

U skladu sa svojom širokom i čestom primjenom, triclosan se pojavljuje i u okolišu. Obzirom da procesi pročišćavanja otpadnih voda samo djelomično uklanjaju triclosan, često se nalazi u brojnim vodenim ekosustavima. Biodegradacija i fotolitička degradacija triclosana smanjuju njegovu dostupnost vodenoj flori i fauni, ali njegovi nusprodukti, metiltriclosan i klorirani fenoli, su otporniji na razgradnju i time toksičniji. Zahvaljujući kontinuiranom izlaganju vodenih organizama triclosanu i njegovom bioakumulacijskom potencijalu, detektiran je kod mnogih vodenih vrsta. Postoje snažni dokazi da su pojedini vodeni organizmi, poput algi, beskičmenjaka i nekih vrsta riba, osjetljiviji na triclosan od sisavaca. Triclosan je iznimno toksičan za alge i uzrokuje reproduktivne i razvojne poremećaje u nekih riba (Dann i Hontela 2010). Preko biokrutina koje ostaju nakon pročišćenja voda triclosan dospijeva i u tlo. Istraživanje o utjecaju triclosana na žive organizme u tlu i kopnene životinje je pokazalo da je koncentracija triclosana u tlu i posljedično tome u životinjama ispod granica sigurnosti i da ne predstavlja značajan rizik. Zabrinutost proizlazi iz činjenice

da biljke, uključujući i one koje se koriste za prehranu, posađene u tlu u kojem ima triclosana, isti upijaju i unose putem korijenja (Reiss et al. 2009).

5. FOTOPROTEKTIVNA SREDSTVA U KOZMETICI

Primarna funkcija fotoprotektivnih supstanci u kozmetičkim sredstvima je zaštita kože od štetnog ultra-ljubičastog zračenja Sunca. Ultra-ljubičasto zračenje se dijeli na: UVC (200-290 nm), UVB (290-320 nm) i UVA (320-400 nm). Ozonski omotač apsorbira cjelokupno UVC zračenje, otprilike 90% UVB zračenja i gotovo ništa od UVA zračenja koje dolazi na Zemlju tako da uništenje ozonskog omotača uvelike mijenja količinu ultra-ljubičastog zračenja koje dopire na Zemlju.

Ultra-ljubičasto zračenje uzrokuje starenje kože, opekline od Sunca, nastanak prekanceroznih i kanceroznih lezija i imunosupresivne učinke (inhibicija kontaktne i kasne reakcije preosjetljivosti, promjene u funkciji Langerhansovih stanica). UVA zračenje uzrokuje starenje kože i kožne hiperpigmentacije, prodire dublje u kožu i proizvodnjom slobodnih radikala može neizravno oštetiti DNA, smanjuje broj Langerhansovih stanica u dermisu istodobno povećavajući broj upalnih stanica. Također povećava ekspresiju tumor supresorskog gena p53, ali istodobno posredno unaprijeđuje karcinogenost UVB zraka i uzrokuje oksidativni stres. UVB zrake uzrokuju opekline od sunca, lomove DNA i nastanak pirimidinskih dimera unutar genomske DNA u keratinocitima i melanocitima zbog čega se povezuju s nastankom nemelanomskih karcinoma kože (Rai et al. 2012).

Neki od sastojaka koji se koriste kao zaštitni faktori od Sunca su titan dioksid, kaolin, talk, cink oksid, kalcij karbonat, magnezij oksid, a od novijih spojeva bemotrizinol, svobenzon, bisoktazol, oksibenzon (Latha et al. 2013). Prema mehanizmu djelovanja se dijele u dvije osnovne skupine: kemijske (organske) i fizičke (anorganske) agense. Kemijski filteri su uglavnom aromatske strukture sa karbonilnom grupom što im dozvoljava da apsorbiraju ultra ljubičaste zrake visoke

energije i otpuštaju ih kao zrake niže energije i na taj način sprečavaju oštećenje kože ultra ljubičastim zrakama. Dodatno se dijele na one koji apsorbiraju UVA zrake i one koji apsorbiraju UVB zrake. Fizički filteri odnosno blokatori djeluju takoda reflektiraju odnosno raspršuju ultra ljubičaste zrake (Rai et al 2012). Proizvodi koji imaju naznačeno da su "širokog spektra" štite od UVA i UVB zraka. Zaštitni faktor koji je na pakiranju sredstva za zaštitu od sunca označen kao broj je mjera apsorpcije UVB zraka i definiran je kao doza ultra-ljubičastog zračenja koja je potrebna da bi se proizveo minimalni eritemski učinak na zaštićenoj koži nakon aplikacije ispitivanog sredstva u količini $2\text{mg}/\text{cm}^2$ podijeljeno sa količinom ultraljubičastog zračenja koje je potrebno da se isti učinak izazove na nezaštićenoj koži (Dale et al. 2012).

Idealni fotoprotektivni filteri trebaju biti sigurni, kemijski inertni, neiritativni, netoksični, fotostabilni uz pružanje potpune zaštite od sunčevog zračenja. Bitno je da im formulacija omogućava da se zadržavaju u površinskim dijelovima kože usprkos znojenju ili plivanju. Trebaju efikasno štititi od utjecaja UVA i UVB zraka za što je potrebno da im zaštitni faktor bude barem 30 i tada se nazivaju zaštitom širokog spektra (Latha et al. 2013).

Najnovija generacija UV filtera su nanočestice titan oksida i cink oksida čija se kemijska, električna i mehanička svojstva bitno razlikuju od svojstava istih spojeva u obliku mikročestica. Nanočestice ne reflektiraju vidljivu svjetlost pa ne djeluju bijelo prilikom nanošenja na kožu. Obzirom da nanočestice titan oksida i cink oksida pokazuju fotokatalitički efekt moglo bi se očekivati da imaju sposobnost stvarati slobodne radikale, međutim sva istraživanja koja na to upućuju su in vitro istraživanja. Sva sredstva sa zaštitnim faktorom dopiru barem do stratum corneum, ali dokazano je da nanočestice prodiru dublje pogotovo ako se nanose na oštećenu kožu što zahtijeva dodatna istraživanja. Prodiranje kroz kožu i ulazak u sistemnu

cirkulaciju u slučaju topljivih fotoprotektivnih filtera iznosi 0.1-0.5% i ne ovisi o ultra ljubičastom zračenju. Ostaje otvoreno pitanje da li prisutnost tih komponenti u sistemnoj cirkulaciji nosi sa sobom negativne učinke. Granica sigurnosti za primjenu određene supstance se određuje usporedbom potencijalne izloženosti ljudi sa granicom izloženosti ispod koje nema negativnih učinaka dobivenom u subkroničnim i kroničnim istraživanjima toksičnosti na životinjama. Samo one komponente koje ne pokazuju toksične efekte pri primjeni barem stotinu puta većih koncentracija bivaju odobrene za primjenu u ljudi.

5.1. Utjecaj fotoprotektivnih sredstava na zdravlje

Obzirom da se nanose na kožu i blokiraju utjecaj ultra ljubičastog zračenja, primjena sredstava sa zaštitnim filterima se povezuje sa alergijama, dermatitisima, endokrinim poremećajima i smanjenom sintezom vitamina D. Usprkos vrlo rasprostranjenoj upotrebi, tek 1% svih alergijskih dermatitisa u Sjevernoj Americi su uzrokovani sredstvima za zaštitu od sunca. Moguće su i različite nadražajne reakcije na primjenu pojedinih sredstava, pogotovo u ljudi s osjetljivom kožom, što se često pogrešno smatra alergijom. Sredstva za zaštitu od sunca spadaju u jedne od češćih uzročnika fotoalergijskog dermatitisa, uzrokujući otprilike 30% svih fotoalergijskih dermatitisa (Andreassi i Anselmi 2011). Pojedini UV filteri uzrokuju endokrine poremećaje kod životinja, ali nema indikacija da isti učinak postoji u slučaju ljudskog endokrinog sustava, bilo spolnih hormona ili hormona štitnjače. Istraživanjem je također dokazano da su razine vitamina D iste u ljudi koji redovito koriste sredstva sa UV filterima i kod onih koji ih uopće ne koriste (Loden et al. 2011).

Usprkos svim uloženim naporima u informiranje, prevalencija kožnih tumora u bijele populacije je i dalje u porastu, a fotoprotekcija je pouzdana i dostupna metoda prevencije. Iz tog razloga upotreba i razvoj učinkovitih i sigurnih fotoprotekcijskih sredstava ima izravan učinak na zdravlje (Andreassi i Anselmi 2011).

Prije nego pojedini fotoprotektivni filter bude odobren za upotrebu prolazi opsežnu analizu koju za prostor Europske Unije provodi Znanstveni odbor za proizvode široke potrošnje koji je u nadležnosti Europske Komisije. Ta analiza uključuje ispitivanje akutne, subkronične i kronične toksičnosti, reproduktivne toksičnosti, genotoksičnosti, fotogenotoksičnosti, karcinogenosti, iritacije, senzitivizacije, fototoksičnosti i fotosenzitivizacije za svaki pojedini kemijski spoj. U Europskoj Uniji se na popisu dozvoljenih fotoprotekcijskih sredstava nalazi dvadesetak spojeva koji su prikazani u tablici 1. (Loden et al. 2011).

Tablica 1. UV-filtri dozvoljeni u Europskoj Uniji

UV-filter	Maksimalna dopuštena koncentracija od ukupne mase preparata (%)
Padimate O	8
Fenilbenzimidazol sulfonska kiselina	8
Oksibenzon	10
Homosalat	10
Octocrylene	10
Oktil metoksicinamat	10
Oktil salicilat	5
Sulisobenzone	5
Avobenzone	5
Ecamsule	10
Titan dioksid	25
Tinosorb M	10
Tinosorb S	10
Neo Heliopan AP	10
Mexoryl XL	15
Uvinul T 150	5
Uvinul A Plus	10
Uvasorb HEB	10
Parsol SLX	10
Amiloxate	10
4-metilbenzilidenkamfor	4

5.2. Fotoprotektivna sredstva u okolišu

Sve veća upotreba sredstava sa zaštitnim faktorima se odražava i na okoliš, prvenstveno vodeni. Kemijskom analizom se redovito detektira prisutnost fotoprotekcijskih sredstava u obalnim vodama, a koncentracije su očekivano više za vrijeme turističke sezone. Zbog svojih lipofilnih svojstava ta se sredstva većinom nakupljaju u površinskim slojevima vode ili se talože u tlu i na raznim česticama prisutnima u vodi. Njihova prisutnost također može uzrokovati otpuštanje raznih anorganskih nutrijenata koji bi mogli utjecati na rast algi. Istraživanja su pokazala da čak i niske koncentracije pojedinih komponenti fotoprotekcijskih sredstava mogu imati inhibitorni učinak na razvoj fitoplanktona. Još jedan bitan učinak koji nanočestice titan oksida i cink oksida ostvaruju u vodi pod utjecajem sunčevog zračenja je stvaranje značajnih količina vodikovog peroksida koji kao oksidirajući agens ima negativan efekt na vodeni fitoplankton (Sánchez-Quiles i Tovar-Sánchez 2014). Svi ti učinci su mnogo izraženiji za vrijeme turističke sezone i očekivano će rasti iz godine u godinu zbog sve većeg razvoja turizma.

6. ALUMINIJ

Aluminij je jedan od najzastupljenijih metala na Zemlji. Nalazi se u zraku, vodi i tlu pa je zato čovjek najizloženiji aluminiju putem hrane i vode. Osim toga, aluminij se nalazi u kozmetičkim sredstvima, raznim lijekovima i dodacima prehrani. U kozmetici se koristi kao sredstvo za zgušnjavanje, pigment ili kao aktivna komponenta u antiperspirantima u obliku aluminijevih soli. Aluminijevske soli u antiperspirantima djeluju tako da privremeno smanjuju izlučivanje znoja na površinu kože. Aerosolni i roll-on antiperspiranti obično sadrže aluminij u obliku aluminij klorohidrata, a antiperspiranti u obliku stikova, gelova i ostalih solidnih formacija obično sadrže aluminij u obliku aluminijevih soli koje vrlo učinkovito kontroliraju znojenje. (Cosmetics Info <http://www.cosmeticsinfo.org/aluminum>)

Da bi se mogao ocijeniti mogući učinak aluminija na ljudski organizam, prvo je potrebno saznati koliko se točno aluminija apsorbira prilikom korištenja antiperspiranta. Provedeno in vitro istraživanje o količini apsorbiranog aluminija nakon primjene tri različitih oblika antiperspiranta, kao aerosol, roll-on i stik, je pokazalo da je apsorpcija aluminija u kožu minimalna. Apsorpcija antiperspiranta u stiku nakon primjene na goloj, neobrasloj koži je bila značajno veća, ali i dalje nije zabrinjavajuća (Pineau et al. 2012). Količina aluminija koja se putem kože može apsorbirati ostaje značajno manja od prosječne dnevne izloženosti aluminiju putem hrane i vode. Treba uzeti u obzir da se većina unesenog aluminija izlučuje bubrezima što bi moglo značiti da će se aluminij duže zadržati u organizmu ukoliko postoji poremećaj bubrežne funkcije. U svojoj konačnoj procjeni Znanstveni odbor za proizvode široke potrošnje je na temelju svih dostupnih podataka iznio mišljenje da se ne može donijeti konačan zaključak o apsorpciji aluminija putem upotrebe

kozmetičkih proizvoda jer većina provedenih istraživanja ne zadovoljava trenutne zahtjeve kvalitete.

6.1. Utjecaj aluminija na zdravlje

Zabrinutost zbog prisutnosti aluminija u kozmetičkim proizvodima se može naći u postojanju sumnje da je izloženost aluminiju povezana sa nastankom Alzheimerove bolesti, ali ne postoje dokazi o takvoj povezanosti sa dozama aluminija kojima je izložen prosječan stanovnik Sjeverne Amerike ili Zapadne Europe putem hrane, vode i kozmetičkih proizvoda. "Aluminijska hipoteza" o povezanosti aluminija i Alzheimerove bolesti je prvi puta predstavljena 1965.godine na temelju pokusa kojim je utvrđeno da ubrizgavanje aluminijskih spojeva u zečeve uzrokuje nastanak zapetljanih struktura u živčanim stanicama koje su podsjećale na one prisutne u Alzheimerovoj bolesti. Međutim, te strukture su bile različite strukture i sastava od onih koje su se javljale uz Alzheimerovu bolest. Iako je aluminij dokazano neurotoksičan na istraživanjima provedenima na životinjama, ne postoji uzročna povezanost sa razvojem neurodegenerativnih poremećaja u ljudi.

Sljedeći važan zdravstveni rizik vezan uz primjenu antiperspiranta s aluminijem je sumnja na povezanost aluminija sa povećanim rizikom razvoja karcinoma dojke. Ta se sumnja, između ostaloga, temeljila na povećanoj incidenciji karcinoma u gornjim vanjskim kvadrantima dojke pa se mislilo da bi u podlozi mogla biti prisutnost aluminija iz antiperspiranta u aksili, međutim povezanost nije potvrđena usprkos brojnim provedenim istraživanjima. Danas se upotreba antiperspiranata s aluminijem ne smatra rizičnim faktorom za razvoj karcinoma dojke (Willhite et al. 2014). Također, u svim dosad provedenim istraživanjima aluminij se nije pokazao

genotoksičnim za bakterije niti sisavce. Izloženost visokim dozama aluminija rezultira brojčanim i strukturalnim kromosomskim aberacijama u in vitro i in vivo testovima. Ipak, Znanstveni odbor za sigurnost potrošača zaključuje da do oštećenja deoksiribonukleinske kiseline u prisutnosti aluminija dolazi nekim indirektnim mehanizmom. Postoje istraživanja koja upućuju na toksičnost aluminija, ali taj učinak nije povezan sa upotrebom aluminija u kozmetičkim sredstvima jer se javlja samo kod visokih koncentracija aluminija.

Analizirajući sve dostupne podatke Znanstveni odbor za sigurnost potrošača je dokumentom od 27. ožujka 2014. godine predložio da koncentracija aluminija u kozmetičkim proizvodima bude ograničena na 0.6% uz preporuku da se ne upotrebljava na oštećenoj koži. Također je određena granična doza ispod koje nema negativnih učinaka od 30 mg/kg tjelesne težine za sveukupnu izloženost aluminiju. Zbog nedostatnih podataka o dermalnoj penetraciji aluminija, Znanstveni odbor za sigurnost potrošača predlaže istraživanje na ljudima uz standardne načine upotrebe pojedinih kozmetičkih sredstava prije donošenja konačne procjene rizika korištenja (Znanstveni odbor za sigurnost potrošača 2014).

6.2.Aluminij u okolišu

Aluminij je treći najzastupljeniji element Zemljine kore i čini 7% ukupne težine Zemljine kore. Visoke razine aluminija u okolišu su najčešće posljedica industrijske obrade aluminijskih ruda. Manji dio aluminija se u okoliš ispušta iz termoelektrana na ugljen ili iz raznih spalionica (Agency for Toxic Substances and Disease Registry <http://www.atsdr.cdc.gov/phs/phs.asp?id=1076&tid=34>). Zahvaljujući svojim svojstvima (čvrstoća, mala težina, otpornost na koroziju, dobra vodljivost,

nezapaljivost, bez mirisa, mogućnost recikliranja) ima iznimno široku primjenu, a količina aluminija koja se primjenjuje u kozmetičkim sredstvima čini zanemariv dio od sveukupne količine aluminija koja je u upotrebi. Postoje zabrinutosti vezane uz aluminij u okolišu, ali su one manjim dijelom vezane uz aluminij u kozmetičkim sredstvima. Potražnja za proizvodima od aluminija se povećala trideset puta od 1950. godine na 45 milijuna tona na godinu i predviđa se da će se potražnja i dalje povećavati te da će do 2050. godine biti dva ili tri puta veća nego danas. Na proizvodnju aluminija otpada 3.5% globalne potrošnje struje, a uz to uzrokuje 1% globalne emisije CO₂ (Cullen i Allwood 2013).

Učinci aluminija na okoliš su rezultat kiselih kiša koje zakiseljavanjem slivova dovode do povećanih koncentracija aluminija u tlu i slatkim vodama. Aluminij u visokim koncentracijama djeluje toksično na slatkovodne organizme. U organizmima sa škragama uzrokuje gubitak iona iz plazme što dovodi do kolapsa osmotske regulacije. Osim toga, aluminij se može taložiti u biljkama i na taj način postati dio kopnenog hranidbenog lanca (Rosseland et al. 1990).

Aluminij se u kozmetičkim sredstvima često nalazi u obliku nanočestica, a aluminijske nanočestice čine otprilike 20% sveukupne proizvodnje nanočestica. Sve veća proizvodnja i upotreba nanočestica dovode u pitanje i učinak njihove prisutnosti u vodenim ekosistemima. Nekoliko istraživanja je dokazalo štetne učinke nanočestica aluminij oksida na prokariotske mikroorganizme, neke vrste alga, gliste, rašljoticalce, nematode, zebrice i stanične linije. Kako bi se olakšalo praćenje učinaka nanočestica u vodenom okolišu pokušava se pronaći neki vodeni organizam koji bi služio kao bio-indikator za procjenu prisutnosti i toksičnosti nanočestica i zasada je najbolji kandidat za to vodenbuha *Ceriodaphnia dubia* (Pakrashi et al. 2013).

7. PREPORUKE ZA KORIŠTENJE KOZMETIČKIH PROIZVODA

U Hrvatskoj se svaki ozbiljni neželjeni učinak kozmetičkih proizvoda (privremena ili trajna funkcionalna onesposobljenost, invaliditet, bolničko liječenje, prirođena anomalija, po život opasno stanje ili smrt) prijavljuje putem Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo odnosno Odsjeka za predmete široke potrošnje i praćenje sigurnosti kozmetičkih proizvoda koji djeluje u sklopu Zavoda. Ukoliko se nakon provedene kozmetovigilancije dokaže uzročno-posljedična veza između kozmetičkog sredstva i nastalog ozbiljnog neželjenog učinka, pristupa se žurnom (unutar 20 kalendarskih dana) izvještavanju nadležnih tijela država članica EU.

Kako bi se osigurala neštetnost kozmetičkih proizvoda bitno je pridržavati se sljedećih naputaka:

- Uvijek pažljivo pročitati upute i obratiti pažnju na sva upozorenja za uporabu
- Zatvarati poklopce/čepove na proizvodima kada nisu u uporabi
- Koristiti proizvode unutar roka valjanosti naznačenog na ambalaži
- Ne držati proizvode na suncu ili u blizini izvora topline
- Nikada ne razrjeđivati proizvode vodom niti ih miješati s drugim proizvodima, osim ako je u uputi posebno navedeno
- Nanositi proizvode čistim rukama ili aplikatorom koji treba redovito prati nakon uporabe sapunom, deterdžentom ili blagim šamponom
- Koristiti potpuno čist i suh aplikator
- Izbjegavati dijeljenje osobnih kozmetičkih proizvoda s drugim ljudima

8. ZAKLJUČAK

Glavna odgovornost za sigurnost i zdravstvenu ispravnost kozmetičkih proizvoda leži na proizvođačima koji su odgovorni da svaki proizvod koji dospije na tržište bude potpuno siguran za krajnjeg korisnika pri uobičajenom korištenju. Kozmetička industrija spada u jedne od najprofitabilnijih industrija koje primarno ovise o novitetima kako bi se zadovoljila sve veća očekivanja potrošača što rezultira neprekidnim uvođenjem novih kemijskih spojeva na tržište. Istraživanja su često dugotrajna i nisu u mogućnosti pratiti dinamičnost kozmetičke industrije te je moguće da se na tržištu pojave kozmetički proizvodi sa sastojcima koji još nisu dovoljno znanstveno istraženi, pogotovo u vidu mogućih dugoročnih učinaka, ne samo na čovjekovo zdravlje već i na okoliš.

Velik dio saznanja o potencijalnim negativnim učincima pojedinih sastojaka kozmetičkih proizvoda je rezultat in vitro istraživanja. To govori da je za donošenje konačnih odluka i stavova potrebno još mnogo ispitivanja i provjere dobivenih in vitro rezultata na in vivo modelima.

Parabeni ne pokazuju akutni toksični učinak niti je vjerojatno da bi mogli utjecati na razvoj karcinoma dojke usprkos svojoj ksenoestrogenskoj aktivnosti. U vodi reagiraju sa slobodnim klorom stvarajući klorirane parabene koji su mnogo stabilniji i otporniji od čistih parabena te postoji potreba za daljnjim istraživanjem učinaka kloriranih parabena.

Trenutno dostupni podaci o učincima ftalata nisu dovoljni za donošenje konačnog zaključka o učinku ftalata na ljudski reproduktivni sustav, ali se smatraju sigurnima u koncentracijama u kojima se nalaze u kozmetičkim sredstvima. Ftalati su

najčešće detektirani organski zagađivači okoliša, ali samo mali dio ftalata u okolišu potječe od kozmetičkih sredstava.

Triclosan nije akutno toksičan, mutagen niti karcinogen. Ne doprinosi razvoju rezistentnih bakterijskih sojeva niti rezistencije na antibiotike. Pokazuje ksenoestrogensku aktivnost, ali se ne dovodi u vezu s razvojem estrogen ovisnih karcinoma. Toksičan je za alge i neke vrste riba, ali za kopnene životinje ne predstavlja rizik jer je u tlu prisutan u koncentracijama ispod granice sigurnosti.

Fotoprotektivna sredstva ne uzrokuju endokrine poremećaje u ljudi niti smanjuju sintezu vitamina D. Pouzdana su i vrlo dostupna metoda prevencije kožnih tumora. Prisutnost fotoprotektivnih sredstava u obalnim vodama može imati inhibitorni učinak na razvoj fitoplanktona i potaknuti stvaranje vodikovog peroksida.

Izloženost aluminiju putem kozmetičkih sredstava je manja od izloženosti aluminiju putem hrane i vode. Nije dokazano da aluminij uzorkuje Alzheimerovu bolest niti da je prisutnost aluminija u aksili rizičan faktor za razvoj karcinom dojke. Aluminij se normalno nalazi u okolišu kao sastojak Zemljine kore. U visokim koncentracijama djeluje toksično na slatkovodne organizme i može se taložiti u biljkama. Kao bio-indikator prisutnosti i toksičnosti aluminijskih nanočestica se koristi vodenbuha *Ceriodaphia dubia*.

Hrvatska je ulaskom u Europsku Uniju prihvatila Regulativu Europske Unije o kozmetičkim proizvodima. Svi kozmetički proizvodi na tržištu Europske Unije moraju biti sigurni neovisno o procesima proizvodnje i načinima distribucije. Proizvođač je dužan osigurati da svaki proizvod prije stavljanja na tržište prođe stručnu znanstvenu procjenu sigurnosti.

Uzevši u obzir sve analizirane informacije zaključujem da su kozmetički proizvodi dostupni unutar Europske Unije, unatoč mnogim otvorenim pitanjima, sigurni za primjenu i doprinose kvaliteti života krajnjih potrošača.

9. ZAHVALE

Veliko hvala mojoj mentorici, profesorici Kseniji Vitale, bez koje se ovaj rad ne bi ostvario. Hvala joj što je osmislila ovu zanimljivu temu, osigurala mi početni materijal, pomogla mi s osmišljavanjem koncepta i usmjerila me u pravom smjeru. Najviše joj hvala na strpljenju i razumijevanju oko dinamike stvaranja ovog rada.

Hvala svim prijateljima kojima se dalo slušati o svim zanimljivim činjenicama koje sam otkrivala prilikom pisanja rada i koji su me tjerali dalje u trenucima kad je motivacija popuštala.

I, kao i za sve drugo u životu, hvala mojoj sestri i ostatku moje strpljive obitelji.

10. LITERATURA

1. Agency for Toxic Substances and Disease Registry dostupno na <http://www.atsdr.cdc.gov/phs/phs.asp?id=1076&tid=34>
2. Aiello, A. E., Marshall, B., Levy, S. B., Della-Latta, P., Lin, S. X., Larson, E. (2005). Antibacterial Cleaning Products and Drug Resistance. *Emerg. Infect. Dis.* 11(10), 1565-1570. doi:10.3201/eid1110.041276
3. Andreassi, M., Anselmi, C. (2011). Hot topics on UV filter ingredients. *Expert Rev Dermatol*, 6(5), 493-499. doi:10.1586/edm.11.51
4. Api, A.M., (2001) Toxicological profile of diethyl phthalate: a vehicle for fragrance and cosmetic ingredients . *Food Chem Toxicol.* 39(2):97-108.
5. Bornehag, C.-G., Carlstedt, F., Jönsson, B. A., Lindh, C. H., Jensen, T. K., Bodin, A., ... Swan, S. H. (2015). Prenatal Phthalate Exposures and Anogenital Distance in Swedish Boys. *Environ Health Perspect*, 123(1), 101–107. <http://doi.org/10.1289/ehp.1408163>
6. Cashman, A. L., Warshaw, E. M. (2005). Parabens: A Review of Epidemiology, Structure, Allergenicity, and Hormonal Properties. *Dermatitis*, 16(2), 57-66. doi:10.1097/01206501-200506000-00001
7. Chuto, M., Chaiyo, S., Siangproh, W., Chailapakul, O., (2013). A Rapid Separation and Highly Determination of Paraben Species by Ultra-Performance Liquid Chromatography —Electrochemical Detection. *Detection*, 1(2), 21-29. doi: 10.4236/detection.2013.12004
8. Cosmetics info dostupno na <http://www.cosmeticsinfo.org/aluminum>
9. Cullen, J. M., Allwood, J. M. (2013). Mapping the Global Flow of Aluminum: From Liquid Aluminum to End-Use Goods. *Environ. Sci. Technol.*, 130311125652007. doi:10.1021/es304256s

10. Dale Wilson, B., Moon, S., Armstrong, F. (2012). Comprehensive Review of Ultraviolet Radiation and the Current Status on Sunscreens. *J Clin Aesthet Dermatol*, 5(9), 18–23.
11. Dann, A. B., Hontela, A. (2010). Triclosan: Environmental exposure, toxicity and mechanisms of action. *J. Appl. Toxicol.*, 31(4), 285-311. doi:10.1002/jat.1660
12. Darbre, P. D., Harvey, P. W. (2014). Parabens can enable hallmarks and characteristics of cancer in human breast epithelial cells: A review of the literature with reference to new exposure data and regulatory status. *J. Appl. Toxicol.*, 34(9), 925-938. doi:10.1002/jat.3027
13. Darbre, P. D. (2009). Underarm antiperspirants/deodorants and breast cancer. *Breast Cancer Res*, 11(Suppl 3). doi:10.1186/bcr2424
14. Deng, Y., Ediriwickrema, A., Yang, F., Lewis, J., Girardi, M., Saltzman, W. M. (2015). A sunblock based on bioadhesive nanoparticles. *Nat Mater*, 14(12), 1278-1285. doi:10.1038/nmat4422
15. Dhillon, G., Kaur, S., Pulicharla, R., Brar, S., Cledón, M., Verma, M., Surampalli, R. (2015). Triclosan: Current Status, Occurrence, Environmental Risks and Bioaccumulation Potential. *IJERPH*, 12(5), 5657-5684. doi:10.3390/ijerph120505657
16. Dinwiddie, M. T., Terry, P. D., Chen, J. (2014). Recent evidence regarding triclosan and cancer risk. *IJERPH*, 11(2), 2209–2217. <http://doi.org/10.3390/ijerph110202209>
17. Final Amended Report on the Safety Assessment of Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Isopropylparaben, Butylparaben, Isobutylparaben, and Benzylparaben as used in Cosmetic Products. (2008). *UITO Int. J. of Toxicology*, 27, 1-82. doi:10.1080/10915810802548359

18. Gao DW, Wen ZD., (2016). Phthalate esters in the environment: A critical review of their occurrence, biodegradation, and removal during wastewater treatment processes. *Sci Total Environ.* 541:986-1001.
19. Global Insight, Inc. 2007. A Study of the European Cosmetics Industry Final Report. Dostupno na stranici Europske Komisije: http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/newsroom/cf/itemdetail.cfm?item_id=3523
20. Haman, C., Dauchy, X., Rosin, C., Munoz, J. (2015). Occurrence, fate and behavior of parabens in aquatic environments: A review. *Water Res*, 68, 1-11. doi:10.1016/j.watres.2014.09.030
21. Hannon, P. R., Flaws, J. A. (2015). The Effects of Phthalates on the Ovary. *Front Endocrinol*, 6, 8. <http://doi.org/10.3389/fendo.2015.00008>
22. Hubinger, J. C., Harvey, D. C., (2006). Analysis of consumer cosmetic products. *J Cosmet Sci*; 57(2):127-137.
23. Hubinger, J. C., (2010). A survey of phthalate esters, *J Cosmet Sci.* 61(6):457-65.
24. Janjua, N.R., Mortensen, G.K., Andersson, A.M., Kongshoj, B., Skakkebaek, N.E., Wulf, H.C. (2007). Systemic uptake of diethyl phthalate, dibutyl phthalate, and butyl paraben following whole-body topical application and reproductive and thyroid hormone levels in humans. *Environ Sci Technol.* 41(15):5564-70.
25. Karpuzoglu, E., Holladay, S. D., & Gogal, R. M. (2013). Parabens: Potential impact of Low-Affinity Estrogen receptor Binding chemicals on Human health. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 16(5), 321-335. doi:10.1080/10937404.2013.809252

26. Konduracka, E., Krzemieniecki, K., Gajos, G., (2014) Relationship between everyday use cosmetics and female breast cancer. *Pol Arch Med Wewn.* 124(5):264-9.
27. Kim, S.M., Yoo, J.A., Baek, J.M., Cho, K.H. (2015). Diethyl phthalate exposure is associated with embryonic toxicity, fatty liver changes, and hypolipidemia via impairment of lipoprotein functions. *Toxicol in Vitro.* doi:10.1016/j.tiv.2015.09.026
28. Kirchhof, M., De Gannes, G. C., (2013). The health controversies of parabens. *SkinTherapy Lett*, 18(2).
29. Larson, E. L., Lin, S. X., Gomez-Pichardo, C., Della-Latta, P., (2004). Effect of antibacterial home cleaning and handwashing products on infectious disease symptoms: a randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med.* 140(5):321-9.
30. Latha, M. S., Martis, J., Shobha, V., Sham Shinde, R., Bangera, S., Krishnankutty, B., ... Naveen Kumar, B. R. (2013). Sunscreening Agents: A Review. *J Clin Aesthet Dermatol*, 6(1), 16–26.
31. Li, W., Shi, Y., Gao, L., Liu, J., Cai, Y. (2015). Occurrence and human exposure of parabens and their chlorinated derivatives in swimming pools. *Environ Sci Pollut Res*, 22(22), 17987-17997. doi:10.1007/s11356-015-5050-1
32. Lin, Y. J., (2000). Buccal absorption of triclosan following topical mouthrinse application. *Am J Dent*, 13(4):215-7.
33. Lodén, M., Beitner, H., Gonzalez, H., Edström, D., Åkerström, U., Austad, J., . . . Wulf, H. (2011). Sunscreen use: Controversies, challenges and regulatory aspects. *Br J Dermatol*, 165(2), 255-262. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10298.x

34. Lyche, J.L., Gutleb, A.C., Bergman, A., Eriksen, G.S., Murk, A.J., Ropstad, E., Saunders, M., Skaare, J.U., (2009). Reproductive and developmental toxicity of phthalates. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 12(4):225-49. doi: 10.1080/10937400903094091

35. Narodne novine (2009): Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti predmeta široke potrošnje. Zagreb, Narodne novine d.d. 125.

36. Net, S., Sempéré, R., Delmont, A., et al., 2015. Occurrence, fate, behavior and ecotoxicological state of phthalates in different environmental matrices. *J. Environ. Sci. Technol.* 49(7), 4019–4035.

37. Pakrashi, S., Dalai, S., Humayun, A., Chakravarty, S., Chandrasekaran, N., Mukherjee, A. (2013). *Ceriodaphnia dubia* as a Potential Bio-Indicator for Assessing Acute Aluminum Oxide Nanoparticle Toxicity in Fresh Water Environment. *PLoS ONE*, 8(9), e74003. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0074003>

38. Pineau, A., Guillard, O., Fauconneau, B., Favreau, F., Marty, M., Gaudin, A., . . . Marty, J. (2012). In vitro study of percutaneous absorption of aluminum from antiperspirants through human skin in the Franz™ diffusion cell. *J Inorg Biochem*, 110, 21-26. doi:10.1016/j.jinorgbio.2012.02.013

39. Queckenberg, C., Meins, J., Wachall, B., Doroshenko, O., Tomalik-Scharte, D., Bastian, B., . . . Fuhr, U. (2009). Absorption, Pharmacokinetics, and Safety of Triclosan after Dermal Administration. *Antimicrob Agents Chemother*, 54(1), 570-572. doi:10.1128/aac.00615-09

40. Rai, R., Shanmuga, S., Srinivas, C. (2012). Update on photoprotection. *Indian J Dermatol*, 57(5), 335. doi:10.4103/0019-5154.100472

41. Reiss, R., Lewis, G., Griffin, J. (2009). An Ecological Risk Assessment For Triclosan In The Terrestrial Environment. *Environ Toxicol Chem*, 28(7), 1546. doi:10.1897/08-250.1

42. Rosseland, B. O., Eldhuset, T. D., Staurnes, M. (1990). Environmental effects of aluminium. *Environ Geochem Health*, 12(1-2), 17-27. doi:10.1007/bf01734045
43. Sánchez-Quiles, D., Tovar-Sánchez, A. (2014). Sunscreens as a Source of Hydrogen Peroxide Production in Coastal Waters. *Environ. Sci. Technol.*, 48(16), 9037-9042. doi:10.1021/es5020696
44. Swan, S. H., Sathyanarayana, S., Barrett, E. S., Janssen, S., Liu, F., Nguyen, R. H. N., ... Alcedo, G. (2015). First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. *Hum Reprod*, 30(4), 963–972. <http://doi.org/10.1093/humrep/deu363>
45. Tovar-Sánchez, A., Sánchez-Quiles, D., Basterretxea, G., Benedé, J. L., Chisvert, A., Salvador, A., . . . Blasco, J. (2013). Sunscreen Products as Emerging Pollutants to Coastal Waters. *PLoS ONE*, 8(6). doi:10.1371/journal.pone.0065451
46. U. S. Food and Drug Administration dostupno na <http://www.fda.gov/cosmetics/productsingredients/ingredients/ucm128250.htm#pht>
47. Welsch, T. T., Gillock, E. T. (2011). Triclosan-resistant bacteria isolated from feedlot and residential soils. *J Environ Sci Health A*. 46(4), 436-440. doi:10.1080/10934529.2011.54940
48. Willhite, C. C., Karyakina, N. A., Yokel, R. A., Yenugadhati, N., Wisniewski, T. M., Arnold, I. M., . . . Krewski, D. (2014). Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide and its soluble salts. *Crit Rev Toxicol*, 44(Sup4), 1-80. doi:10.3109/10408444.2014.934439

49. Znanstveni odbor za predmete široke potrošnje (2007). Opinion on phthalates in cosmetic products. Dostupno na stranici Europske Komisije: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_106.pdf
50. Znanstveni odbor za predmete široke potrošnje (2009). Opinion on triclosan. Dostupno na stranici Europske Komisije: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_166.pdf
51. Znanstveni odbor za sigurnost potrošača (2010). Opinion on parabens. Dostupno na stranici Europske Komisije: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_041.pdf
52. Znanstveni odbor za sigurnost potrošača (2014). Opinion on the safety of aluminium in cosmetic products. Dostupno na stranici Europske Komisije: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_153.pdf

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 14. travnja 1983. godine u Zagrebu. Završila sam osnovnu školu Josipa Račića u Zagrebu, a nakon toga sam upisala Gornjogradsku gimnaziju koja me usmjerila na studij medicine. Tijekom osnovnoškolskog i dijela srednjoškolskog obrazovanja bavila sam se sinkroniziranim plivanjem i ta ljubav prema vodi se zadržala do danas.

Govorim engleski jezik i trudim se usavršavati znanje istoga.

Slobodno vrijeme volim iskoristiti za čitanje i šivanje, ponekad plivanje, a u zadnjih dvije godine sam počela i trčati. Uspjela sam otrčati jedan polumaraton, na redu je maraton. Uskoro.